

چکیده

زمینه: بی حسی رژیونال با توجه به کاهش اثرات سیستمیک داروهای بیهوشی مخصوصاً در بیمارانی که به هر دلیلی تمایلی به انجام بیهوشی عمومی ندارند و یا ریسک بیهوشی عمومی در آن‌ها بالاست روش مفید و مناسبی می باشد.

هدف: از این مطالعه بررسی اثر افزودن میدازولام و کتامین به مارکائین اینتراتکال در بی دردی پس از جراحی سزارین می باشد.

مواد و روشها: در این کار آزمایی بالینی دو سوکور ۹۰ خانم باردار با جراحی سزارین با ASA کلاس I و II که کاندید بی حسی نخاعی بودند به طور تصادفی به ۳ گروه تقسیم شدند: در گروه اول از ۲/۵ cc بوپیواکائین + ۰/۵ آب مقطر و در گروه دوم ۲/۵ cc بوپیواکائین + ۰/۰۲ mg/kg، و در گروه سوم ۲/۵ بوپیواکائین + ۰/۱ mg/kg کتامین استفاده شد. سپس بیماران از نظر عوارض و مدت بی دردی تا ۱۲ ساعت بعد ارزیابی و در ۳ گروه مقایسه شدند.

نتایج: در هر یک از گروه های شاهد، میدازولام و کتامین ۳۰ بیمار حضور داشتند که متوسط سن، قد و وزن تفاوت معنی داری نداشتند. زمان شروع بلوک حسی در گروه میدازولام $88/33 \pm 31/4$ ثانیه، در گروه کتامین $91 \pm 20/98$ ثانیه و در گروه شاهد، 78 ± 26 ثانیه بود که تفاوت بین گروه شاهد و کتامین معنادار بود ($p=0/045$). متوسط مدت زمان بلوک حسی در گروه میدازولام $125/26 \pm 28/37$ دقیقه و در گروه کتامین $143/73 \pm 17/7$ دقیقه و

در گروه شاهد $133/5 \pm 33/68$ دقیقه بود که اینجا بین گروه میدازولام و کتامین تفاوت معنادار بود. ($P=0/004$) طول مدت بی دردی به طور معنادار در گروه میدازولام و کتامین نسبت به گروه شاهد طولانی تر بود ($P=0/027$ و $P=0/001$) همچنین اولین درخواست مسکن بطور معنادار در گروه های میدازولام و کتامین نسبت به گروه شاهد طولانی تر بود. بین گروه میدازولام و شاهد به صورت ($P < 0/001$) و بین گروه کتامین و کنترل ($P < 0/001$) بود. مقدار ضد دردی که در ۲۴ ساعت اول بعد از عمل در گروه کتامین مصرف شد به صورت معناداری کمتر از گروه کنترل میدازولام بود. ($P=0/021$)

نتیجه گیری: تزریق کتامین $0/1 \text{ mg/kg}$ به صورت اینترتکال گزینه مناسب تری نسبت به میدازولام در همراهی با بویواکائین در عمل سزارین می باشد.

واژه های کلیدی: اینترتکال , بویواکائین , میدازولام , کتامین

فصل اول:

مقدمه و بیان مسئله

بیان مسأله

کنترل درد بعد عمل سزارین با مخدرها سبب بهبود شرایط مضر بعد از عمل می شود که از مهم ترین آنها می توان به بهبود شیردهی مادر اشاره کرد که سبب ارتقاء سلامت نوزاد می شود.

از دیگر اثرات می توان به کاهش غلظت کاتکولامین های پلاسما اشاره کرد که سبب کاهش اثرات مضر ارگانها می شود ولی به هر جهت این اثرات سودمند بی دردی با مخدرها بعد از عمل باید با اثرات زیانبارش مثل برادی کاردی، سرکوب تنفسی، افت فشارخون، تهوع، استفراغ، و خارش بالانس شود. (۲۱)

استفاده از بلوک های نورو آگزیکال به صورت دراماتیک در جراحی های سزارین در حال افزایش است و در عوض بیهوشی عمومی کاهش پیدا کرده است .

در تکنیک های نورو آگزیکال پیشرفت های زیادی از جمله کاهش احتمال Fail شدن رخ داده است و علاوه بر این در این تکنیک میزان خونریزی کمتر از بیهوشی جنرال است .

اگر چه تکنیک های مختلفی در بی حسی نورو آگزیکال وجود دارد ولی بی حسی اسپانیال آسانتر و مقرون به صرفه تر از سایر روشها می باشد . در بی حسی اسپانیال ریسک توکسیسته دارویی بسیار کم است و کمترین انتقال دارو به جنین وجود دارد . بوپیواکائین هیپرباریک شایع ترین دارویی است که در آمریکا در جراحی های سزارین استفاده می شود که به طور متوسط ۴ - ۲ ساعت

طول مدت اثرش می باشد (۳). رهایی از درد پس از عمل یک مساله مهم است و یکی از روشهای جلوگیری از درد پس از عمل استفاده از بویواکائین اینتراتکال و موادی که به آنها اضافه می شوند مثل مخدرها، کلونیدین و کتامین و نئوستیگمین و سولفات منیزیوم می باشد (۴). امروزه از مخدرها به صورت گسترده ای برای بهبود درد استفاده می شود اما اینها اغلب سبب بی دودی ناکافی به همراه عوارض جانبی گسترده می شوند. از طرفی حتی گزارشاتی مبنی بر تجویز تک دوز مخدرها و ایجاد افزایش حساسیت وجود دارد که سبب هیپرآلژیای تأخیری می شود (۵). بنابراین، جستجو برای دارویی جدید که هم سبب کاهش درد بعد عمل شود و هم اثرات مخرب مخدرها را نداشته باشد کاملاً منطقی به نظر می رسد.

استفاده از مخدرها به صورت اینتراتکال می تواند خطرناک بوده و سبب دپرفشن تنفسی، تهوع و استفراغ، برادیکاردی خارش و کاهش آپکار نوزاد شود به همین خاطر به جای مخدرها از داروهای دیگری که خاصیت ضد درد داشته باشد استفاده شد برای مثال رسپتورهای بنزودیازپینی در طناب نخاعی شناخته شده اند که میتوانند سبب بی دودی شوند (۶). گیرنده های ضد درد در طناب نخاعی در حیوانات و انسانها وابسته به دوز هستند ولی اثر نوروتوکسیسیته و دپرفشن تنفسی اینها بسیار کمتر از مخدرها می باشند (۷).

میدازولام اگر به صورت انتراتکال استفاده شود اثرات بی دزدی دارد. اگر چه بیش از ۱۰ سال است که میدازولام به صورت داخل نخاعی استفاده می شود. ولی، هیچ عارضه جانبی و نورولوژیک در رابطه با این دارو گزارش نشده است.

اضافه کردن میدازولام به بوپروکائین به طور واضحی طول مدت درد پس از عمل را کاهش می دهد (۸). گیرنده های NMDA که در نخاع وجود دارند عامل هیپرالژیا هستند. این گیرنده ها به خوبی شناخته شده اند (۹) کتامین یک دارو از خانواده فنسیکلیدین هاست که خاصیت آنالژزیک دارد و سبب جدایی ارتباط بین سیستم تالاموریکال و سیستم لمبیک می شوند (۱۰). راه اصلی شامل تبدیل شدن به نوروکتامین و سپس هیدروکسیله شدن به هیدروکسی نوروکتامین می باشد و این محصولات کونزوگه شده و از طریق ادرار دفع می شوند (۱۱). آنتاگونیست رسپتورهای NMDA (N-methyl-aspartat) ممکن است اثرات بیهوشی و بعضی اثرات آنالژزیک کتامین را انجام دهد.

اثرات آنالژزی طناب نخاعی کتامین از طریق مهار شاخ خلفی نخاع صورت می گیرد. اگر چه داروهای مختلفی می توانند کتامین را آنتاگونیزه بکنند. ولی هیچ رسپتور آنتاگونیست شناخته شده که بتواند اثرات کتامین را معکوس بکند، مشخص نشده است (۱۲). بی حسی منطقه ای با آنتاگونیست های این گیرنده ها مثل کتامین و منیزیم می تواند سبب کاهش درد بعد از عمل در بیماران تحت عمل جراحی های شکم یا ارتوپدی شود (۱۳ و ۱۴).

کتامین داخل نخاعی به صورت لوکال اعمال اثر می کند و نشان داده شده است که شروع بلوک حسی آن قبل از اثرات مرکزی به دست می آید و بی دردی برای جراحی قبل از کاهش هوشیاری رخ می دهد. (۱۵)

شواهدی وجود دارد که کتامین رسپتورهای اپیوئیدی را در CNS ونخاع مهار می کند به همین دلیل شواهد آنالژزی دارد (۱۶)

لذا در تحقیق حاضر مجری طرح بر آن شد که نشان دهد استفاده از میدازولام یا کتامین به همراه مارتکائین اینتراتکال می تواند مانند استفاده از مخدرها همان اثرات بی دردی را داشته باشد ولی اثرات جانبی مخدرها از جمله دیرشن تنفسی ، خارش ، تهوع و استفراغ و کاهش آپکار بچه را نداشته و سبب کاهش استفاده مخدرها و سدا تیوها حین و بعد از عمل می شود. و همچنین مقایسه ای بین اثرات میدازولام و کتامین اینتراتکال داشته باشد.

اهداف و فرضیات

الف-هدف اصلی طرح (General Objective):

- تعیین اثر افزودن میدازولام و کتامین به مارکائین اینتراتکال در بی دردی پس از جراحی سزارین

ب-اهداف فرعی (Specific Objectives)

- مقایسه میزان مصرف داروهای مسکن پس از عمل در گروههای مورد مطالعه
- مقایسه میزان هیپوتنشن و مصرف افدرین در گروههای مورد مطالعه
- مقایسه مدت زمان بی دردی در گروههای مختلف
- مقایسه مدت زمان شروع بلوک حسی در گروههای مختلف
- مقایسه مدت زمان شروع بلوک حرکتی در گروههای مختلف
- مقایسه مدت زمان برگشت حس در گروههای مختلف
- مقایسه مدت زمان برگشت حرکت در گروههای مختلف
- مقایسه آپگار نوزادان مادران گروههای مختلف در دقیقه ۱ پس از تولد
- مقایسه آپگار نوزادان در دقیقه ۵ پس از تولد

ج-اهداف کاربردی (Applied Objectives):

- افزایش طول مدت بی دردی و کاهش مقدار دفعات استفاده از مسکن ها
- کاهش عوارض ناشی از تزریق اینتراتکال برخی داروهای مورد استفاده و جایگزین کردن آنها.

د-فرضیه ها (Hypothesis) یا سؤال های پژوهش:

- استفاده از میدازولام یا کتامین به همراه بویپرواکائین سبب کاهش مصرف داروهای مسکن پس از عمل می شود
- استفاده از میدازولام یا کتامین سبب کاهش میزان هیپوتنشن حین عمل می شود
- استفاده از میدازولام یا کتامین سبب افزایش مدت بی دردی پس از عمل می شود
- استفاده از میدازولام یا کتامین سبب افزایش سرعت بلوک حسی می شود
- استفاده از میدازولام یا کتامین سبب افزایش سرعت بلوک حرکتی می شود
- استفاده از میدازولام یا کتامین سبب افزایش زمان برگشت حس می شود
- استفاده از میدازولام یا کتامین سبب افزایش زمان برگشت حرکت می شود
- استفاده از میدازولام یا کتامین سبب کاهش آپگاردقیقه اول نوزادان نمی شود
- استفاده از میدازولام یا کتامین سبب کاهش آپگار دقیقه پنجم نوزادان نمی شود

فصل دوم:

بررسی متون و مروری بر مقالات

بررسی متون

۱-اسپاینال آنستزی (۱۷)

روش بی حسی اسپاینال در مواردی که بیهوشی عمومی برای بیمار مناسب نیست و یا high risk می باشد، روش مناسبی جهت انجام عمل جراحی بیماران محسوب می شود. از کتراندیکاسیون های مطلق انجام اسپائال:

۱. عدم پذیرش بیمار

۲. عدم توانایی برای حفظ پوزیشن مناسب

۳. افزایش ICP

۴. Expose بودن CNS مثل میلو مننگوسل

کتراندیکاسیون های نسبی انجام اسپاینال:

۱. هیپوولمی

۲. عفونت پوست

۳. کوآگولوپاتی

۴. فقدان مهارت انستزیولوژیست در انجام اسپاینال

شاخ خلقی نخاعی حس است که درشت تر می باشد ولی زودتر و آسان تر بلوک می شود. شاخ

قدامی نخاعی حرکتی است .

۱-۱: اثرات فیزیولوژیک بلوک نورواگزیا:

✓ قلبی عروقی:

این اثرات شبیه تجویز همزمان آلفا-۱ بلوکر و بتا بلوکر است که منجر به افت فشار خون و برادیکاردی می شود و دلیل آن وازودیلاسیون (به ویژه وریدی) می باشد. به دنبال سمپاتوتکتومی ناشی از بلوک نورواگزیا در افراد سالم، پرونده قلب نرمال است ولی کاهش مقاومت عروق سیستمیک داریم. در افراد پیر با بیماری قلبی افت برون ده قلبی همراه با کاهش مقاومت عروق سیستمیک داریم. برادیکاردی به دنبال hige شدن و به دلیل بلوک فیبرهای عصبی T1-T4 می باشد. به دنبال کاهش فشار خون کاهش جریان خون کرونری دیده می شود ولی مصرف اکسیژن میوکارد تغییر نمی کند. در صورت افت بیش از ۳۰٪ فشار خون باید درمان افدرین انجام شود.

✓ تنفسی:

به دنبال انجام بلوک حجم جاری ثابت می ماند ولی ظرفیت دمی کاهش می یابد که علت آن کاهش حجم بازدمی به دلیل فلج عضلات شکمی است. (به دلیل فلج فرنیک و دیافراگم نیست). در صورت ارست تنفسی به دنبال اسپاینال علت اصلی هیپوپرفیوژن مرکز تنفسی ساقه مغز می باشد نه فلج فرنیک.

✓ گوارشی:

تهوع و استفراغ به دنبال اسپینال به دلیل افزایش فعالیت پاراسمپاتیک و هایپرپرستالیزم G.I می باشد که درمان آن آتروپین است. در ضمن کاهش جریان خون کبدی را در این افراد خواهیم داشت. آسیب فیریولوژیک G.I (دیس فانکشن هپاتیک) در آنستزی رژیونال کمتر از G.A می باشد.

✓ کلیوی:

اختلال عملکرد مثانه زودتر از فلج حرکتی ایجاد می شود که به دلیل احتباس ادراری در این افراد است.

۲-۱: فارماکولوژی در آنستزی اسپینال:

• پروکائین

در موارد کوتاه مدت (کمتر از ۱ ساعت) کاربرد دارد و نسبت به لیدوکائین احتمال تهوع در آن بیشتر است و علائم نورولوژیک (سردرد و کمر درد) و نیز زمان ریکاوری با آن افزایش می یابد.

• لیدوکائین

در موارد کوتاه مدت (کمتر از ۱/۵ ساعت) کاربرد دارد. TNS (علائم عصبی گذرا) با این دارو به ویژه در لیتوتومی و یا پوزیشن برای آرتروسکوپی زانو و کمر درد دیده می شود.

• تتراکائین

شروع اثرش ۱۰-۵ دقیقه و مدت اثرش ۳-۲ ساعت می باشد.

• بوپیواکائین

مدت اثرش ۵/۲-۲ ساعت است و ارتفاع بلوک با آن به دوز (mg) بستگی دارد تا حجم دارو.

داروهای مکمل در Spinal:

- ۱-پی نفرین: باعث افزایش مدت زمان بلوک با تتراکائین می شود
- ۲-فنیل افدرین: موجب افزایش مدت زمان بلوک با لیدوکائین می شود.
- ۳-نئوستیگمین: باعث طولانی شدن و تشدید آنالژزی (به دلیل آزاد کردن NO در طناب نخاعی) می شود و عارضه آن تهوع و طولانی شدن بلوک موتور است.

۳-۱ عوامل موثر در ارتفاع بلوک:

- دوز دارو (حجم و غلظت)
- محل تزریق ماده بی حس کننده
- با ریسیتة محلول بی حس کننده
- پوزیشن بیمار
- حجم CSF

دانسیتة CSF

عوامل بی تاثیر در ارتفاع بلوك:

- اضافه کردن وازوكانستريكتورها

- سرفه کردن و Straining

- وزن و جنس بیمار

--سرعت تزریق (بجز محلول های هایپوبار)

- bevel سوزن (بجز withacre)

سن و قد بیمار ارتباط کمی با ارتفاع بلوك دارد و وزن در آنستزی اپیدورال در ارتفاع بلوك

موثر است. سایر عواملی که تاثیر کمتری در ارتفاع بلوك دارند: فشار داخل شکمی-دانسیتة محلول

بی حسی-مقدار ماده بی حسی-دمای ماده بی حسی-آناتومی ستون مهره ها

۴-۱: عوارض آنستزی اسپینال:

۱- سردرد پس از اسپینال (POPH)

❖ عوامل موثر در آن:

۱- سن: در جوانان شایع تر است.

۲- ساینز سوزن: با سوزن بزرگتر شایع تر است.

۳- Bevel: اگر موازی محور طولی باشد کمتر است.

۴- حاملگی: شایع تر است.

❖ عوارض غیر موثر در POPH:

۱- اسپاینال مداوم

۲- زمان راه افتادن بیمار

۲- عوارض نورولوژیک

بین داروهای بی حس کننده موضعی شایع ترین دارویی که عوارض نورولوژیک دارد لیدوکائین است و عوارض نورولوژیک جدی آن حتی دربی هوشی عمومی نیز دیده می شود. بایستی بلافاصله مشاوره نورولوژی و EMG درخواست شود. EMG باید سریال باشد. علائم EMG آسیب نورولوژیک ناشی از اسپاینال معمولاً در روزهای ۲۱-۱۴ ظاهر می شود.

۳- کمر درد

به دنبال بیهوشی جنرال یا اسپاینال مشاهده می شود و هیچ ارتباطی با اسپاینال ندارد.

۴- ارست قلبی

بلافاصله به دنبال تزریق دارو اسپاینال یا مدتی پس از آن دیده شده است.

۵- high شدن بلوک

به دلیل فقدان حس chest wall بیمار احساس دیس پنه دار

۲- بویپرواکائین جزء داروهای بی حس کننده موضعی است. دارای حلقه آروماتیک و آمین

سه ظرفیتی و زنجیره آمیدی می باشد، high potency، محلول آب و طولانی اثر است.

محلول ۰/۱۲۵٪ آن بی حسی کافی و بی حرکتی خفیفی می دهد که برای زایمان مناسب

است. محلول ۰/۲۵٪ آن با بی حسی کافی و بی حرکتی متوسط همراه است که با جراحی همراه بی

هوشی عمومی مناسب می باشد. محلول ۰/۵٪ آن بی حسی کافی و بلوک حرکتی ایده ال می دهد

که نیازی به بی هوشی عمومی نیست.

۱- ۲ عوارض مارکائین:

❖ توکسیستی CNS

با قدرت داروی بی حس کننده موضعی نسبت مستقیم دارد. درمان آن، بنزودیازپین (میدازولام) و

یا تیوپنتال با دوز کم است.

لازم به ذکر است که اسیدوز متابولیک یا تنفسی شانس تشنج را در اینها افزایش می دهد.

❖ توکسیستی قلبی عروقی

که مکانیسم آن یکی اثر مستقیم روی قلب است که با کاهش دیولاریزاسیون در فیبرهای

پورکنز و عضلات قلبی موجب آریتمی ها و دپرسیون قلبی می گردد. اثر غیر مستقیم قلبی آن نیز با

بلوک سمپاتیک ظاهر می شود.

دوز بالای دارو موجب کاهش فعالیت گره S.A، برادیکاردی سینوسی و ارست قلبی می شود. لازم به ذکر است که آریتمی فیبریلاسیون بطنی طول کشیده در توکسیستی با مارکائین شایع تر است. CPR موفق در توکسیستی قلبی مارکائین بسیار مشکل است و درمان خط اول آن اپی نفرین با دوز بالا و آتروپین وایترا لپید است و درمان آریتمی بطنی آن بریتلیوم و فنی توئین می باشد. در مورد توکسیستی قلبی نیز اسیدوز و هیپوکسی موجب تشدید و تقویت اثر توکسیستی قلبی می شوند و افراد حامله به اثرات قلبی آن حساس ترند.

لازم به ذکر است که در رابطه با علائم توکسیستی CNS می توان به: سبکی سر + گیجی + اختلال دید (اختلال در فوکوس کردن) و اختلال شنوایی (وزوز گوش)، دیس اورینتاسیون و احساس drowsiness اشاره کرد. علائم تحریکی CNS شامل: لرز - ترمور - انقباضات عضلانی و نهایتاً تشنج ژنرالیزه است. ترمور ابتدا در عضلات صورت و سپس دیستال اندام ها می باشد. اگر دوز بالای دارو به صورت وریدی دریافت شود ابتدا علائم تحریکی و سپس یک فاز ژنرالیزه دپرسیون CNS داریم. علت علایم تحریکی بلوک اولیه در کورتکس مغز یا آزادسازی اسید آمینه گلوتامات است.

۳-میدازولام

بنزودیازپین ها دسته ای از داروهای هوشبر داخل وریدی هستند که به طور وسیعی برای آستزی مورد استفاده قرار می گیرد. میدازولام. دیازپام ولورازپام همگی در این دسته قرار می گیرند و

مولکول های کوچک و محلول در چربی هستند. در بین بنزودیازپین ها سنتز میدازولام موفقیت بزرگی محسوب می شود این ماده توسط Walser's و Fryer در سال ۱۹۷۶ سنتز شد. میدازولام تنها بنزودیازپین محلول در آب است که برای آنستزی مورد استفاده قرار می گیرد. (۱۳) میدازولام به مقدار ۲/۵-۱ میلی گرم وریدی می تواند برای آرامبخشی هنگام بیحسی ناحیه ای و همچنین روشهای درمانی کوتاه مدت موثر باشد. شروع اثر سریعتری نسبت به دیازپام دارد. میل ترکیبی میدازولام با گیرنده بنزودیازپین حدودا دو برابر دیازپام است که با قدرت اثر بیشتر این دارو مطابقت دارد. هذیان هنگام خروج از بیهوشی رخ نمی دهد.

اثر بر روی فشارخون: بدون تغییر تا کاهش.

-اثر بر روی ضربان قلب: بدون تغییر.

-مقاومت عروق محیطی: بدون تغییر یا کاهش.

-جریان خون مغزی: کاهش یا بدون تغییر.

-فشار داخل جمجمه ای: بدون تغییر یا کاهش..

-اثر بر روی تهوع و استفراغ: بدون تغییر یا کاهش

این دارو به صورت گسترده و به عنوان داروی کمکی همراه با داروهای هوشبر استنشاقی و اپیوئیدهای داخل وریدی به کار برده می شود. مقدار میدازولام برای القای بیهوشی: ۰/۱ میلی گرم/کیلوگرم وریدی است. می توان با تجویز مقدار کمی مخدر -مانند فنتانیل به

مقدار ۵۰-۱۰۰ میکروگرم وریدی-۱ الی ۳ دقیقه قبل از میدازولام شروع عدم هوشیاری را تسهیل کرد. شروع اثر آن دارو نسبت به تیوپنتال آهسته تر بوده و از طول اثر بیشتری نیز برخوردار است. آنتاگونیست های گیرنده های بنزودیازپین (فلومازینیل) خروج بیمار از اثرات میدازولام و سایر بنزودیازپین ها را تسریع می کنند.

محلول میدازولام شامل sodium chloride ۰.۸٪ و disodium edetate 0.01% و 1% benzyl alcohol است. PH آن ۳ می باشد که به دلیل sodium hydrochloric acid hydroxide است.

حلالیت در چربی و نیز توزیع بالای این مواد باعث اثر این مواد بر روی CNS می شود در مطالعات کنترل شده انسانی میدازولام بیشترین حلالیت در چربی را نسبت به بنزودیازپین دیگر دارد. بنابر این اثر آن نسبت به دو ماده دیگر بر روی CNS بیشتر است. میدازولام در مسیر متابولیسم به hydroxymidazolams تبدیل می شود و این متابولیت به سرعت از طریق ادرار دفع می شود. در واقع α -hydroxymidazolam ۲۰-۳۰٪ متابولیت های میدازولام را تشکیل می دهد. همچنین این ماده به مقدار زیاد توسط کلیه ترشح می شود و باعث آرام بخشی در بیماران با مشکلات کلیوی می شود. اما بقیه متابولیت های میدازولام اگر چه مقداری سمی هستند اما به سرعت دفع می شوند. امروزه نگرانی هایی در ارتباط با ایمنی میدازولام هنگام تزریق داخل نخاعی وجود دارد. مطالعات حیوانی مختلفی ایمنی و بی خطر بودن میدازولام را هنگام تزریق داخل نخاعی نشان دادند.

Nishiyama و همکارانش نشان دادند تزریق ۱۰ mg میدازولام در طناب نخاعی گربه باعث آسیب histopathological نمی شود. Johansen و همکارانش احتمال ایجاد عوارض نورو توکسیک را هنگام تزریق میدازولام در تزریق داخل نخاعی بررسی کردند و این تحقیق آنها به هیچ شواهدی دال بر نورو توکسیک بودن میدازولام تا دوز ۱۵ mg/kg دست نیافتند. در تحقیق Aloka Samantaray, M. Hanumantha Rao که به بررسی ارزیابی میدازولام همراه با کتامین در تزریق داخل نخاعی پرداختند. در این تحقیق استفاده توام میدازولام و کتامین باعث افزایش طول مدت بی دردی شده و نیز کمترین اثر بر روی CNS می شود

۴- کتامین

کتامین یک دارو از خانواده فنسیکلیدین هاست که در سال ۱۹۶۲ توسط Stevens سنتز شد و اولین بار توسط dimono corssen در مطالعات انسانی مورد استفاده قرار گرفت. کتامین خاصیت آنالژیک دارد و سبب جدایی ارتباط بین سیستم تالاموریکال و سیستم لمبیک می شود از این خصوصیات کتامین در موارد opiate tolerance و hyperalgesia و تسکین درد های مزمن استفاده می شود. امروزه از کتامین جهت آنستزی IV هم استفاده می شود. این دارو وضعیتی به نام "بیهوشی انفکاک" ایجاد می کند که در آن بیمار هوشیار باقی می ماند ولی بی دردی و فراموشی

شدیدی را تجربه می کند..این داروها دارای اثرات محرکی قلبی -عروقی می باشندو موجب افزایش فشار داخل جمجمه ای می گردد.

دو ایزومر از این ماده وجود دارد: (S) و (R)

فرم (S) آن clearance و توزیع بالاتر و side effect کمتری نسبت به فرم (R) دارد .

وزن مولکولی این ماده KD_{238} است و تقریباً محلول در آب است.

کتامین به وسیله آنزیمهای میکروزومال کبدی متابولیزه می شود در مسیر اصلی متابولیسم این ماده تحت تاثیر N-demethylation قرار گرفته و به نوروکتامین تبدیل می شود و سپس این ماده هیدروکسیله شده به هیدروکسی نورکتامین می باشد و این محصولات کونزوگه شده و از طریق ادرار دفع می شوند. کتامین به صورت oral و intranasal مورد استفاده قرار می گیرد که bioavailability در هنگام استفاده دهانی ۲۰-۳۰٪ و در هنگام استفاده intranasal تقریباً ۴۰-۵۰٪ می باشد.

در مطالعات اخیر به استفاده از کتامین به همراه بوپیواکائین در تزریق داخل نخاعی تاکید شده است. زیرا در هنگام استفاده از کتامین و بوپیواکائین شرایط قلبی عروقی همودینامیک ثابت و پایدار باقی می ماند. Yanlis و همکارانش نشان دادند استفاده از کتامین به همراه بوپیواکائین باعث شروع سریع تریبی حسی شده و باعث افزایش بلوک بوپیواکائین می شود. در بررسی Bion نتایج نشان داد استفاده از کتامین باعث کاهش طول مدت بی دردی شده و نیز یک سری عوارض

جانبی فارماکولوژیک ایجاد می کند. در مطالعه S.sadhasivivam .S.katherin که به اثر اضافه نمودن کتامین به بوپیواکائین جهت بی حسی نخاعی پرداخته بودند نتایج نشان داد اضافه نمودن کتامین به بوپیواکائین جهت تزریق داخل نخاعی باعث ایجاد یک سری عوارض جدی شده و نیز طول مدت بی دردی حاصله بسیار اندک است بنابراین با توجه به این نتایج استفاده از کتامین همراه با بوپیواکائین جهت تزریق داخل نخاعی توصیه نمی شود.

همچنین مطالعات اخیر نشان داد که اضافه کردن کتامین به مورفین اثر بی دردی مورفین را تقویت می کند بنابراین باعث کاهش دوز موثر مورفین جهت تسکین درد می شود.

با توجه به تحقیقات زیادی که در مورد اثرات کتامین انجام شده است می توان چنین نتیجه گرفت که هیچ اثر فیزیولوژیک و نورو توکسیک در بیماران دریافت کننده کتامین یافت نشد و شاید یکی از دلایل آن استفاده از دوز کمتری از کتامین نسبت به گذشته است.

مروری بر مقالات

۱- در تحقیقی که Murali krishnat انجام داد به بررسی ترکیب میدازولام و کتامین در دوزهای اندک همراه با بپروپوکائین جهت بهبود بی حسی بعد از عمل در جراحی ارتوپدی پرداختند. در این مطالعه از ۶۰ بیمار با کلاس ASA I و II که تحت عمل جراحی بودند از تزریق داخل نخاعی استفاده شد. بیماران در ۳ گروه ۲۰ تایی قرار گرفتند در گروه اول از ۳ML بپروپوکائین ۰/۵٪ و در گروه دوم از (۱mg-۰/۱) کتامین به همراه بپروپوکائین و در گروه سوم از (۱mg-۰/۱) کتامین و میدازولام به همراه بپروپوکائین استفاده شد. سپس بیماران از نظر خصوصیات حسی و حرکتی و مدت بی دردی و نیاز به مسکن در ۲۴ ساعت مورد بررسی قرار گرفتند. دوره بی دردی به طور معناداری در گروه سوم بیشتر از گروه اول و دوم بود ($p < 0/001$) بنابراین دوز اندکی از میدازولام و کتامین در ترکیب با بپروپوکائین هنگام استفاده از تزریق داخل نخاعی باعث بی حسی طولانی می شود. (۱۹)

۲- در مطالعه ای دکتر صفوی و هنرمند در دانشکده علوم پزشکی اصفهان انجام دادند به مقایسه استفاده پروپیلوکائیک میدازولام و کتامین و ترکیب میدازولام و کتامین با بپروپوکائین در جلوگیری از درد حین بی حسی موضعی پرداختند. در این مطالعه از ۱۲۰ بیمار با ASA I و II که قرار بود تحت عمل جراحی ارتوپدی قرار گیرند استفاده شد. سپس بیماران به ۴ گروه تقسیم

شدند: در گروه اول از ۱۵ mg بوپیواکائین به همراه آب مقطر و در گروه دوم از ۱۵ mg بپواکائین به همراه ۷۵ mg میدازولام و در گروه سوم از ۱۵ mg بپواکائین به همراه ۰/۵ mg کتامین و در گروه چهارم از ۱۵ mg بپواکائین به همراه ۰/۲۵ mg کتامین و ۳۷/۵ mg میدازولام استفاده شد. نتایج این مطالعه نشان داد استفاده همزمان کتامین و میدازولام به همراه بپواکائین نسبت به استفاده هر یک از این مواد به تنهایی تاثیر بیشتری در جلوگیری از ایجاد درد در بی حسی رژیونال دارد. (۲۰)

۳- در مطالعه ای که آقای Drooc و همکاران روی ۶۰ بیمار که تحت عمل لاپاراتومی قرار گرفته بودند و به ۴ گروه تقسیم شده بودند [گروه اول ۷۵ mg کتامین ، گروه دوم ۷۵ mg کتامین + اپی نفرین ۱/۲۰۰۰۰۰' گروه سوم ۱۰۰ mg کتامین و چهارم ۱۰۰ mg کتامین + ۱/۲۰۰۰۰۰' اپی نفرین] مشاهده کردند. افزایش دوز کتامین تاثیر ی روی شروع بلوک حسی و حرکتی ندارد ولی مدت هر دو بلوک حسی و حرکتی طولانی تر شد . همچنین مشاهده شد افزایش دوز کتامین سبب افزایش میزان بی دردی می شود (۲۱).

۴- در مطالعه ای که آقای Emil و همکاران روی ۴۰ بیمار که تحت عمل TURP با بیحسی اسپینال قرار گرفتند 1 mg/kg / ۰ کتامین به بوپی واکائین اینتراتکال اضافه شد و مشاهده شد شروع

بلوک حسی و حرکتی در گروهی که کتامین دریافت کرده بودند کوتاه تر شد و مدت بلوک حسی و حرکتی نیز در این گروه کوتاه تر شد (۲۲).

۵- در این مطالعه آقای Agrawal و همکاران روی ۵۳ بیمار که یک گروه بویواکائین و یک گروه بویواکائین + میدازولام 0.2 mg/kg که تحت عمل ارتوپدی قرار گرفته بودند مشخص شد که مدت بی دردی در گروه میدازولام به طور معنی داری طولانی تر از گروه اول بود (۲۳)

۶- در این مطالعه که آقای wang و همکاران روی ۴۶ بیمار که تحت گاسترکتومی قرار گرفته بودند در گروه اول کتامین $[0.5 \text{ mg/kg}]$ و گروه دوم کتامین 0.5 mg/kg + میدازولام mg/kg و گروه سوم فقط بویواکائین و مشاهده شد که میزان بی دردی پس از عمل در گروه دوم طولانی تر است (۲۴)

۷- با تحقیقی که توسط Batra.YK تحت عنوان افزودن میدازولام به ترکیبات بویواکائین در تزریق اینتراتکال جهت بی حسی بهتر بعد از عمل انجام شد از ۳۰ بیمار سالم استفاده شد. سپس بیماران در ۲ گروه قرار گرفتند در گروه اول از بویواکائین و در گروه دوم از بویواکائین و میدازولام حین تزریق اینترتکال استفاده شد. سپس بیماران از لحاظ بلوک حسی و میزان درد

بررسی شدند. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که اضافه کردن میدازولام به بویواکائین حین تزریق اینتراتکال بی حسی بهتری را بعد از عمل ایجاد می کند و در عین حال تاثیر نامطلوبی ندارد. (۲۵)

فصل سوم:

مواد و روش کار

مواد و روش کار

این مطالعه کار آزمایی بالینی دوسویه کور تصادفی بر روی خانم های باردار که به صورت الکتیو تحت عمل جراحی سزارین در بیمارستان کوثر قرار گرفتند انجام شد .

شرایط ورود به مطالعه شامل: عدم بیماری زمینه ای , ممنوعیت انجام بی حسی اسپینال و عدم آلرژی به بی حس کننده های موضعی و کتامین و بقیه داروها و همچنین عدم وجود نوروپاتی . اگر بیمار حین عمل دچار درد شود به بیمار مخدر تجویز شده و از مطالعه خارج می شود .

پس از توضیح شرایط پژوهش و اخذ رضایت نامه کتبی از بیمار و ثبت اطلاعات زمینه ای و نوع عمل , پایش های معمولی شامل پایش های قلبی و ریوی , فشار خون و ضربان قلب بیمار انجام و در پرسشنامه ثبت شد. قبل از انجام بی حسی نخاعی , تمامی بیماران 10 cc/kg سرم رینگر دریافت کردند. سپس بیماران در وضعیت نشسته و با سوزن ۲۳ از فضای L4-L5 در شرایط کاملاً استریل و پس از پرپ کردن ناحیه توسط بتادین , تحت بی حسی نخاعی قرار گرفتند. بیماران به صورت تصادفی [به وسیله جدول اعداد تصادفی] در سه گروه تقسیم شدند :

گروه اول $2/5\text{ cc}$ بوپیواکائین $+ 0/5$ آب مقطر

گروه دوم $2/5\text{ cc}$ بوپیواکائین $+ 0/2\text{ mg/kg}$ میدازولام

و گروه سوم $2/5\text{ cc}$ بوپیواکائین $+ 0/1\text{ mg/kg}$ کتامین

بیماران بلافاصله به وضعیت خوابیده (با زاویه ۱۵ درجه سر تخت بالا) قرار گرفتند تا شرایط مساوی بالا آمدن سطح ماده بی حسی مقایسه شود.

جهت تعیین سطح بی حسی از (pin prik test) استفاده شد و سطح بی حسی تا T_{10} (ناف) حفظ شد. طول زمان شروع بلوک حسی از زمان تزریق دارو تا رسیدن به سطح مورد نظر (on set sensory Block) و همچنین طول زمان شروع بلوک حرکتی از زمان تزریق تا ناتوانی در تحریک اندام تحتانی ثبت شد. (bromage Scale)

عدم بلاک - ۱: بلاک هیب ۲: بلاک هیب و زانو - ۳: بلاک هیب وزانو و مچ پا را اندازه گیری می کنیم.

مقدار فشار متوسط شریانی (MAP) قبل و بعد از شروع بی حسی را اندازه گیری کردیم و در دقایق دوم و ششم و سی ام بعد از عمل اندازه گیری موارد فوق تکرار شد. بعد از به دنیا آمدن نوزاد آپگار دقیقه ۱ و ۵ را محاسبه کرده و ثبت نمودیم.

اگر افت فشار خون (۲۰٪ کاهش فشار خون سیستولی) داشت افسردین و در صورت برادیکاردی (زیر ۴۵) آتروپین تزریق شد و حالت تهوع و استفراغ و لرز را یادداشت می نماییم. بعد از اتمام جراحی زمان درک حس در T_{10} را ثبت کرده و پس از نوشتن زمان برگشت کامل حرکت پا بیمار رابه بخش منتقل کرده و زمان شروع درد و زمان احتیاج بیمار به مخدر را با استفاده از معیار VAS (جدول قیاسی - دیداری) که سمت چپ آن با نقطه بدون درد (۰) و سمت راست با بدترین

درد قابل تصور (۱۰) پایان می یابد از بیمار سوال کردیم تا با توجه به شدت درد خود نقطه ای را انتخاب کند. بیماران از نظر بروز عوارض و شدت درد تا ۱۲ ساعت بعد از عمل مورد ارزیابی قرار گرفتند. در صورت شدت درد بالای ۴ (بر اساس VAS) علاوه بر مسکن های روتین [شیاف دیکلوفناک (۱۰۰ میلی گرم هر ۸ ساعت)] به بیمار مخدر (پتدین ۲۵ میلی گرم) تجویز می شود. تعداد بیماران توسط مشاور آمار تعیین می شود. تجزیه و تحلیل آماری از طریق آزمون های اسکوار و تست دقیق فشر و آنالیز واریانس و با استفاده از نرم افزار های SPSS انجام شد و $P \text{ value} < 0/05$ معنادار فرض می شود.

نوع مطالعه :

کارآزمایی بالینی

روش نمونه گیری:

۹۰ خانم حامله ۶۰-۲۰ ساله با ASA کلاس I و II مراجعه کننده به اتاق عمل بیمارستان کوثر قزوین که کاندید عمل جراحی الکتیو سزارین هستند، بصورت تصادفی به سه گروه (میدازولام) ، (کتامین) و (آب مقطر) تقسیم می شوند. برای تصادفی کردن ۹۰ کارت با عناوین الف، ب و ج، داخل کیسه ریخته شده و به صورت تصادفی توسط منشی برای هر بیمار یک کارت کشیده شد و سپس آن کارت کنار گذاشته شد.

بیماران براساس کارت در گروه‌های میدازولام و کتامین و آب مقطر قرار می‌گیرند. ، اگر بیماران که وارد مطالعه می‌شوند بیماری زمینه‌ای، ممنوعیت انجام بی‌حسی اسپینال و آلرژی به بی‌حس کننده‌های موضعی و کتامین و بقیه داروها و همچنین نوروپاتی داشته باشند و نیز بیمارانی که درد حین عمل یا نیاز به بیهوشی عمومی دارند وارد مطالعه نمی‌شوند.

جامعه مورد مطالعه و روش نمونه‌گیری (Sampling Procedures):

برای هر گروه ۲۷ نفر انتخاب شدند.

معیارهای ورود به مطالعه:

- اخذ رضایتنامه
- عمل جراحی الکتیو
- عدم بیماری زمینه‌ای
- عدم آلرژی به بی‌حس کننده‌های موضعی و کتامین و بقیه داروها
- عدم نوروپاتی

معیارهای خروج از مطالعه:

بروز درد حین عمل یا نیاز به بیهوشی عمومی

جمع آوری داده ها :

کلیه اطلاعاتی که از پرسشنامه استخراج می گرداند شامل موارد زیر می باشد:

- نام، نام خانوادگی، سن بیمار
- نوع داوری تزریقی
- مدت زمان شروع بلوک حسی و حرکتی
- بیشترین سطح بلوک حسی
- فشارخون و HR و SpO_2 قبل از انجام بی حسی اسپینال
- میزان فشارخون، HR و SpO_2 ثبت شده پس از انجام بی حسی اسپینال طی ۲ و ۳۰ دقیقه بعد از تزریق
- مدت زمان بلوک حسی
- زمان اولین درخواست مسکن از طرف بیمار
- عوارضی مانند: تهوع و استفراغ و لرزو برادیکاردی و افت فشار خون

روش جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده ها :

داده ها توسط نرم افزار spss پردازش شده و توسط آزمونهای آماری آنالیز واریانس (ANOVA) و مجذور تجزیه و تحلیل خواهد شد. و در صورت لزوم آزمونهای post hock استفاده خواهد شد.

محدودیت های اجرایی طرح و روش حل مشکلات:

عدم رضایت بیماران برای شرکت در مطالعه که با توجیه آنها تا حدی قابل رفع است .

ملاحظات اخلاقی (Ethical Review):

- اطلاعات بیماران محرمانه نزد مجری طرح خواهد ماند .
- بیماران با رضایت آگاهانه وارد مطالعه می شوند و در صورت تمایل می توانند از مطالعه خارج شوند .
- نتایج مطالعه در اختیار دانشگاه قرار خواهند گرفت.

جدول متغیرها:

عنوان متغیر	مستقل	وابسته	کمی		کیفی		تعریف علمی	مقیاس
			پایه	گستره	اسمی	رتبه ای		
مصرف داروهای مسکن		✓	✓					
هیپوتانسیون		✓			✓		افت فشار خون بالای ۲۰٪ مقدار اولیه	
زمان بی درد		✓	✓					
زمان شروع بلوک حسی		✓	✓				زمان رسیدن بی حسی به T ₄ level	
زمان شروع بلوک حرکتی		✓	✓				زمان عدم فلکشن مفصل هیپ	
زمان برگشت حرکت		✓	✓				زمان بالا آوردن کامل پاها	
زمان برگشت حس		✓	✓				زمان رسیدن سطح بی حسی به T ₆	
آپگار نوزادان		✓		✓				
کتامین	✓				✓		دارویی بیهوشی از خانواده فنسیکلیدین	
میدازولام	✓				✓		دارویی سد اتیو از خانواده بنزودیازپین ها	
بوپرواکائین	✓				✓		دارویی بی حسی موضعی	

فصل چهارم:

یافته‌ها

➤ در این مطالعه ۹۰ خانم باردار مطالعه شدند که ۲۳ نفر یک دوره (۲۵/۶) و ۵۲ نفر دو دوره (۵۷/۸) و ۱۲ نفر سه دوره (۱۳/۳) و ۳ نفر ۴ دوره (۳/۳) بارداری را پشت سر گذاشتند.

جدول ۱- توزیع فراوانی تعداد بارداری ها در افراد مورد مطالعه

تعداد بارداری ها (دفعات)	فراوانی	درصد فراوانی
یک	۲۳	۲۵/۶
دو	۵۲	۵۷/۸
سه	۱۲	۱۳/۳
چهار	۳	۳/۳
مجموع	۹۰	۱۰۰

➤ از ۹۰ نوزاد متولد شده در مطالعه انجام شده بر حسب نمره آپگار در اولین دقیقه تولد ۲ مورد دارای نمره ۶ (۲/۲) و ۵ مورد دارای نمره ۸ (۵/۶) و ۸۳ مورد دارای نمره ۹ (۹۲/۲) بودند و هیچ موردی در نمره آپگار ۷ و ۱۰ مشاهده نشد.

و نیز در ۹۰ نوزاد متولد شده بر حسب نمره آپگار در پنجمین دقیقه تولد در ۲ مورد نمره آپگار ۸ (۲/۲) و در ۸۸ مورد نمره آپگار ۱۰ (۹۷/۸) مشاهده شد. هیچ موردی در نمره آپگار ۶ و ۷ و ۹ وجود نداشت.

جدول ۲- توزیع فراوانی نمره آپگار در دقایق اول و پنجم پس از تولد در نوزادان

نمره آپگار	دقیقه اول پس از تولد		دقیقه پنجم پس از تولد	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
۶	۲	۲/۲	۰	۰
۷	۰	۰	۰	۰
۸	۵	۵/۶	۲	۲/۲
۹	۸۳	۹۲/۲	۰	۰
۱۰	۰	۰	۸۸	۹۷/۸
	۹۰	۱۰۰	۹۰	۱۰۰

➤ میانگین تجویز افدرین برای پایدار نگه داشتن بیماران در طول عمل جراحی

در گروه شاهد $3/8 \pm 1/8$

و در گروه دریافت کننده میدازولام $5/6 \pm 4/2$

و در گروه دریافت کننده کتامین $3/3 + 1/5$ بود.

که بیشترین نیاز برای تجویز افدرین برای پایدار نگه داشتن بیماران در طول عمل جراحی مربوط به گروه دریافت کننده میدازولام و کمترین نیاز مربوط به گروه دریافت کننده کتامین بود. اختلاف بین گروه ها از نظر تجویز افدرین برای پایدار نگه داشتن بیماران معنادار بود.

جدول ۳- مقایسه میانگین تجویز افدرین برای پایدار نگه داشتن بیماران در طول عمل جراحی در سه گروه

معنی داری	کتامین	میدازولام	شاهد	گروه
				میزان افدرین تجویزی (میلی گرم)
	$3/3 \pm 1/5$	$5/6 \pm 4/2$	$3/8 \pm 1/8$	میانگین
۰/۰۳۹	۰	۰	۰	حداقل
	۱۰	۲۰	۱۵	حداکثر

➤ میانگین تجویز سرم برای پایدار نگه داشتن بیماران در طول عمل جراحی

در گروه شاهد 2110 ± 280

و در گروه دریافت کننده میدازولام 2160 ± 310

و در گروه دریافت کننده کتامین 2100 ± 300 بود.

که بیشترین نیاز برای تجویز سرم برای پایدار نگه داشتن بیماران در طول عمل جراحی مربوط به گروه شاهد بود کمترین نیاز مربوط به گروه دریافت کننده کتامین بود.

و تفاوت معناداری بین گروههای مورد آزمایش دیده نشد.

جدول ۴- مقایسه میانگین تجویز سرم برای پایدار نگه داشتن بیماران در طول عمل جراحی در سه گروه

معنی داری	کتامین	میدازولام	شاهد	گروه
				میزان سرم تجویزی (میلی لیتر)
۰/۶۸۴	2100 ± 300	2110 ± 280	2160 ± 310	میانگین
	۱۷۰۰	۱۷۰۰	۱۷۰۰	حداقل
	۳۰۰۰	۳۰۰۰	۳۰۰۰	حداکثر

➤ بر حسب میانگین زمان شروع بلوک حسی و حرکتی میانگین شروع بلوک حسی در گروه شاهد 78 ± 26 و در گروه دریافت کننده میدازولام $88/33 \pm 21$ و در گروه دریافت کننده کتامین 91 ± 20 ثانیه بود.

که سریعترین زمان شروع بلوک حسی در گروه شاهد و طولانی زمان مربوط به گروه دریافت کننده کتامین بود. اختلاف بین گروه ها معنادار بود. میانگین شروع بلوک حرکتی در گروه شاهد $81/8 \pm 27/2$ و در گروه دریافت کننده میدازولام $102/0 \pm 41/3$ و در گروه دریافت کننده کتامین $86/0 \pm 33/$ ثانیه بود. که سریعترین زمان شروع بلوک حرکتی در گروه شاهد و طولانی زمان مربوط به گروه دریافت کننده میدازولام بود. اختلاف معناداری بین گروه ها مشاهده نشد

جدول ۵- مقایسه میانگین زمان شروع بلوک حسی و حرکتی پس از تزریق داروی بیهوشی در سه گروه

گروه	شاهد	میدازولام	کتامین	معنی داری
آغاز بلوک (ثانیه)				
حسی	$78 \pm 26/0$	$88/33 \pm 31/4$	91 ± 20	$0/045$
حرکتی	$81/8 \pm 27/2$	$97/3 \pm 38/4$	$86/0 \pm 33/$	$0/180$

➤ برحسب میانگین زمان برگشت درک حسی و حرکتی پس از ایجاد بلوک

میانگین برگشت بلوک حسی در گروه شاهد $133/5 \pm 33/68$

در گروه دریافت کننده میدازولام $125/26 \pm 28/37$ و در گروه دریافت کننده

کتامین $143/73 \pm 17/7$ دقیقه بود

که سریعترین زمان برگشت بلوک حسی در گروه میدازولام و طولانی زمان مربوط به گروه

دریافت کننده کتامین بود. اینجا بین گروه میدازولام و کتامین تفاوت معنادار بود ($P=0/004$)

میانگین برگشت بلوک حرکتی در گروه شاهد $142/7 \pm 25/5$ و در گروه میدازولام $22/7$

$\pm 140/4$ و در گروه کتامین $139/1 \pm 33/9$ دقیقه بود که اختلاف معنا دار نبود

جدول ۶- مقایسه میانگین زمان برگشت درک حسی و حرکتی پس از ایجاد بلوک حسی و

حرکتی

معنی داری	کتامین	میدازولام	شاهد	گروه برگشت درک (دقیقه)
۰/۰۰۴	$143/73 \pm 17/7$	$125/26 \pm 28/37$	$133/5 \pm 33/68$	حسی
۰/۱۵۵	$139/1 \pm 33/9$	$140/4 \pm 22/7$	$142/7 \pm 25/5$	حرکتی

➤ بر حسب فشار خون ۵ دقیقه قبل از تزریق داروی بیهوشی میانگین فشار خون

در گروه شاهد $4/03 \pm 94/2$

و در گروه دریافت کننده میدازولام $5/124 \pm 95/1$

و در گروه دریافت کننده کتامین $3/4 \pm 94/9$ بود.

اختلاف بین گروهها ۵ دقیقه قبل از تزریق داروی بی حسی معنادار نبود.

جدول ۷- مقایسه میانگین فشار خون ۵ دقیقه قبل از تزریق داروی بیهوشی

معنی داری	کتامین	میدازولام	شاهد	گروه متغیر
۰/۴۶۸	$128/5 \pm 4/6$	$126/7 \pm 7/4$	$127/7 \pm 4/04$	فشار خون سیستولیک
۰/۴۹۱	$78/2 \pm 6/5$	$79/2 \pm 5/7$	$77/4 \pm 5/6$	فشار خون دیاستولیک
۰/۷۰۰	$94/9 \pm 3/4$	$95/1 \pm 5/124$	$94/2 \pm 4/03$	میانگین فشار خون

➤ بر حسب میانگین فشار خون ۴ دقیقه بعد از تزریق داروهای بیهوشی

میانگین فشار خون در گروه شاهد $80/98 \pm 3/1$

در گروه دریافت کننده میدازولام $74/9 \pm 13/7$

و در گروه دریافت کننده کتامین $85/1 \pm 3/2$ بود.

که با توجه به میانگین فشار خون ۵ دقیقه قبل از تزریق بیشترین کاهش فشار خون در گروه

دریافت کننده میدازولام و کمترین کاهش فشار خون در گروه دریافت کننده کتامین بود.

اختلاف معناداری بین گروه ها از نظر فشار خون ۲ دقیقه بعد از تزریق داروی بیهوشی مشاهده

شد.

جدول ۸- مقایسه میانگین فشار خون ۲ دقیقه بعد از تزریق داروی بیهوشی

معنی داری	کتامین	میدازولام	شاهد	گروه / متغیر
$<0/001$	$119/4 \pm 4/03$	$105/5 \pm 17/7$	$125/3 \pm 5/3$	فشار خون سیستولیک
$<0/001$	$67/9 \pm 4/1$	$59/7 \pm 12/3$	$58/8 \pm 3/9$	فشار خون دیاستولیک
$<0/001$	$85/1 \pm 3/2$	$74/9 \pm 13/7$	$80/98 \pm 3/1$	میانگین فشار خون

➤ بر حسب میانگین فشار خون ۶ دقیقه بعد از تزریق داروهای بیهوشی

میانگین فشار خون در گروه شاهد $85/7 \pm 4/96$

در گروه دریافت کننده میدازولام $82/1 \pm 12/6$

و در گروه دریافت کننده کتامین $94/4 \pm 4/3$ بود

که با توجه به میانگین فشار خون ۵ دقیقه قبل از تزریق داروی بیهوشی بیشترین کاهش فشار خون در گروه دریافت کننده میدازولام و کمترین تغییر در فشار خون در گروه دریافت کننده کتامین بود.

اختلاف بین گروه ها از نظر میانگین فشار خون ۶ دقیقه بعد از تزریق داروی بیهوشی معنادار بود.

جدول ۹-مقایسه میانگین فشار خون ۶ دقیقه بعد از تزریق داروی بیهوشی

معنی داری	کتامین	میدازولام	شاهد	گروه / متغیر
$<0/001$	$126/7 \pm 5/03$	$115/95 \pm 18/7$	$126/5 \pm 5/3$	فشار خون سیستولیک
$<0/001$	$78/3 \pm 5/02$	$65/2 \pm 10/1$	$65/3 \pm 6/1$	فشار خون دیاستولیک
$<0/001$	$94/4 \pm 4/3$	$82/1 \pm 12/6$	$85/7 \pm 4/96$	میانگین فشار خون

➤ بر حسب میانگین فشار خون ۳۰ دقیقه بعد از تزریق داروهای بیهوشی

میانگین فشار خون در گروه شاهد $87/99 \pm 2/8$

در گروه دریافت کننده میدازولام $86/4 \pm 4/7$

و در گروه دریافت کننده کتامین $86/1 \pm 4/5$ بود.

بیشترین کاهش فشار در گروه دریافت کننده میدازولام و کمترین کاهش فشار در گروه دریافت کننده کتامین بود.

اختلاف بین گروه ها از نظر فشار خون ۳۰ دقیقه بعد از تزریق داروی بیهوشی معنادار نبود.

جدول ۱۰- مقایسه میانگین فشار خون ۳۰ دقیقه بعد از تزریق داروی بیهوشی

معنی داری	کتامین	میدازولام	شاهد	گروه متغیر
$<0/001$	$127/4 \pm 4/97$	$120/7 \pm 5/1$	$127/4 \pm 4/3$	فشار خون سیستولیک
$0/037$	$65/5 \pm 6/7$	$69/2 \pm 5/7$	$68/3 \pm 4/5$	فشار خون دیاستولیک
$0/171$	$86/1 \pm 4/5$	$86/4 \pm 4/7$	$87/99 \pm 2/8$	میانگین فشار خون

➤ بر حسب میانگین اولین زمان نیاز به تزریق مخدر

میانگین در گروه شاهد $235/4 \pm 22/4$

در گروه دریافت کننده میدازولام $296/8 \pm 32/5$

در گروه دریافت کننده کتامین $312/6 \pm 21/9$ بود.

که زودترین زمان جهت دریافت مخدر در گروه شاهد و طولانی ترین زمان جهت دریافت مخدر در گروه دریافت کننده کتامین بود.

اختلاف بین گروه ها از نظر اولین زمان نیاز به تزریق مخدر معنادار بود.

جدول ۱۱-مقایسه میانگین اولین زمان نیاز به تزریق مخدر در سه گروه مورد مطالعه

معنی داری	کتامین	میدازولام	شاهد	گروه اولین زمان تزریق مخدر (دقیقه)
	$312/6 \pm 21/9$	$296/8 \pm 32/5$	$235/4 \pm 22/4$	میانگین
<0/001	255	250	195	حداقل
	380	360	280	حداکثر

➤ با توجه به میانگین دفعات درخواست مسکن

میانگین در گروه شاهد $1/8 \pm 0/6$

و در گروه دریافت کننده میدازولام $1/4 \pm 0/3$

و در گروه دریافت کننده کتامین $1/1 \pm 0/5$ بود.

که بیشترین تعداد درخواست مسکن دریافت در گروه شاهد و کمترین تعداد درخواست مسکن در گروه دریافت کننده کتامین بود.

از لحاظ تعداد دفعات نیاز به مسکن اختلاف معناداری بین گروه ها وجود داشت.

جدول ۱۲-مقایسه میانگین دفعات درخواست مسکن از سوی بیمار در سه گروه مورد مطالعه

معنی داری	کتامین	میدازولام	شاهد	گروه دفعات درخواست مسکن
$<0/001$	$1/1 \pm 0/5$	$1/4 \pm 0/3$	$1/8 \pm 0/6$	میانگین
	۱	۱	۱	حداقل
	۲	۲	۳	حداکثر

فصل پنجم: بحث و نتیجه‌گیری

بحث و نتیجه گیری

امروزه استفاده از بیهوشی عمومی به دلیل عوارض حاصله کاهش پیدا کرده است و استفاده از بلوک های نورو آگزیکال به صورت دراماتیک در C/S در حال افزایش است.

در بی حسی نورو آگزیکال آسانترین و مقرون به صرفه ترین روش بی حسی اسپینال می باشد. بوپیواکائین هیپرباریک شایع ترین دارویی مورد استفاده در این زمینه است. رهایی از درد پس از عمل یک مساله مهم است و یکی از روشهای جلوگیری از درد پس از عمل استفاده از بوپیواکائین اینتراتکال به همراه مخدرها می باشد اما استفاده از مخدرها به صورت اینتراتکال می تواند خطرناک بوده و سبب دپرفشن تنفسی، تهوع و استفراغ، برادیکاردی، خارش و کاهش آپکار نوزاد شود به همین خاطر به جای مخدرها از داروهای دیگری مانند کتامین و میدازولام استفاده می شود که اثرات نورو توکسیسیته و دپرفشن تنفسی اینها بسیار کمتر از مخدرها می باشند و اضافه کردن میدازولام و کتامین به بوپیواکائین به طور واضحی طول مدت درد پس از عمل را کاهش می دهد.

نتایج این مطالعه نشان داد که اضافه نمودن میدازولام و کتامین به بوپیواکائین موجب افزایش طول مدت بی حسی و کاهش درد پس از عمل در مقایسه با استفاده از پپواکائین به تنهایی می شود. این نتایج با نتایج مطالعه دکتر صفوی و هنرمند که به مقایسه استفاده پروپیلایکتیک میدازولام و کتامین و ترکیب میدازولام و کتامین با بوپیواکائین در جلوگیری از درد حین بی حسی رژیونال پرداخته و نتایج نهایی این مطالعه که نشان داد استفاده همزمان کتامین و میدازولام به همراه پپواکائین نسبت

به استفاده هر یک از این مواد به تنهایی تاثیر بیشتری در جلوگیری از ایجاد درد در بی حسی موضعی دارد مشابه بود.

همچنین نتایج این تحقیق نتایج تحقیق Murali krishnat که به بررسی ترکیب از میدازولام و کتامین در دوز های اندک همراه با بپروکائین جهت بهبود بی حسی بعد از عمل در جراحی ارتوپدی پرداخته بود و نتایج حاصل از آن که بیان می کند دوز اندکی از میدازولام و کتامین در ترکیب با بپروکائین هنگام استفاده از تزریق داخل نخاعی باعث بی حسی طولانی و تغییرات اندکی در همودینامیک می شود را تأیید می کند.

بر اساس یافته های این مطالعه، اضافه کردن کتامین $0/1\text{g/kg}$ و میدازولام $0/02\text{g/kg}$ به بپروکائین سبب افزایش طول مدت بی دردی بعد عمل و افزایش مدت زمان نیاز به اولین مسکن بعد از عمل سزارین نسبت به گروه شاهد می شوند. ولی، در هر دو مورد بین گروه کتامین و میدازولام تفاوتی وجود نداشت که این مطابق با مطالعات گذشته بود. نشان داده شده است که اثرات ضد درد کتامین مربوط به گیرنده های NMDA می باشد و به خوبی شناخته شده است که تحریک گیرنده های NMDA نخاعی سبب هیپرآلژیا می شود. در مورد مقدار کل ضد دردهایی که در ۲۴ ساعت اول بعد از عمل استفاده شده بوده در گروه کتامین کمتر از گروه میدازولام بود که این می تواند به علت افزایش اثر پتدین توسط کتامین باشد که سبب ممانعت از فعال کردن گیرنده های NMDA می شود و آنتاگونیست های NMDA به صورت بالقوه سبب اثرات آنتی

نوسیسپتئو مخدر ها با بلوک فیرهای C می شوند. نشان داده شده است که مصرف آنالوژیک ها با هیبر آلرژزی اولیه که به دنبال افزایش پاسخدهی گیرنده های آوران اولیه به جای حاصل سازی مرکزی باشد مرتبط است

باتوجه به نتایج فوق در هنگام استفاده از کتامین شرایط همودینامیک به صورت پایدار باقی می ماند و از نظر افزایش مدت زمان بی دردی می تواند جایگزین مناسبی برای میدازولام باشد زیرا طول مدت بی دردی آن طولانی می باشد. بنابراین استفاده از کتامین به همراه بوپیواکائین در هنگام عمل سزارین نسبت به میدازولام به نظر انتخاب منطقی تری است.

پیشنهادهات

در تحقیقی به بررسی دوزهای متفاوتی از میدازولام و کتامین همراه با بویپروکائین پرداخته شود تا مشخص گردد چه مقدار از میدازولام اثر کمتری در افت فشار خون دارد و دوز مناسب برای ایجاد بی حسی طولانی با کتامین چه اندازه است.

منابع

- 1) Chaney MA. Side effects of intrathecal and epidural opioids. Can J Anesth 1995; 42:891-903.
- 2) Laulin JP, Ce'le'rier E, Larcher A, et al. Opiate tolerance to daily heroin administration: apparent phenomenon associated with enhanced pain sensitivity. Neuroscience 1999;89:631-6.
- 3) Ren K, Williams GM, Hylden JLK, Ruda MA, Dubner R: The intrathecal administration of excitatory amino acid receptor antagonists selectively attenuated carrageenan-induced behavioral hyperalgesia in rats. Eur J Pharmacol 1992; 219:235-43.
- 4) Khezri MB, Yaghobi S, Hajikhani M, Asefzadeh S. Comparison of postoperative analgesic effect of intrathecal magnesium and fentanyl added to bupivacaine in patients undergoing lower limb orthopedic surgery. Acta Anaesthesiol Taiwan. 2012;50(1):19-24.
- 5) Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. Anesthesiology 2005;103:813-20.
- 6) Kathirvel S, Sadhasivam S, Saxena A, Kannan TR, Ganjoo P. Effects of intrathecal ketamine added to bupivacaine for spinal anaesthesia. Anaesthesia 2000;55: 899-910.
- 7) Bion JF. Intrathecal ketamine for war surgery. A preliminary review. Anaesthesia 1984; 39: 1023-1028.
- 8) Togal T, Demirbelik S, Koroglu A, Yapici E, Ersoy O. Effects of S (1) ketamine added to bupivacaine for spinal anaesthesia for prostate surgery in elderly patients Eur J Anaesthesiol 2004; 21: 193-197.
- 9) Suellen M. Walker, MBBS, MM(PM), MSc, FANZCA, FFPMANZCA*, Leonidas C. Goudas, MD, PhD†, Michael J. Cousins, AM, MD, FRCA, FANZCA, FFPMANZCA*, and Daniel B. Carr, MD, FABPM, FFPMANZCA†‡. Combination Spinal Analgesic Chemotherapy: A Systematic Review. Anesth Analg 2002;95:674-715.
- 10) Malinovsky JM, Lepage JY. Is ketamine or its preservative responsible for neurotoxicity in the rabbit? Anesthesiology 1993; 78: 109-115.

- 11) Brock-Utne JG, Mankowitz E, Lallichurum S. Effects of intrathecal saline and ketamine with and without preservative on the spinal nerve roots of monkeys. *S Afr Med J* 1982; 61: 360–361.
- 12) Borgbjerg FM, Svensson BA. Histopathology after repeated intrathecal injections of preservative free ketamine in the rabbits: a light and electron microscopic examination. *Anesth Analg* 1994; 79: 105–111.
- 13) Vranken JH, Troost D, Wegener JT et al. Neuropathological finding after continuous intrathecal administration of S (1) ketamine for the management of neuropathic cancer pain. *Pain* 2005; 117: 231–235.
- 14) Yu QJ, Zhou QS, Huang HB, Wan YL, Tian SF, Duan DM. Effects of Ketamine on the Balance of Ions Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} and Zn^{2+} in the Ischemia-reperfusion Affected Spinal Cord Tissues in Rabbits. *Neurochem Res.* 2009;34(12):2192-6.
- 15) Strumper D, Gogarten W, Durieux ME, Hartleb K, Van Aken H, Marcus MA. The effects of S+ketamine and racemic ketamine on uterine blood flow in chronically instrumented pregnant sheep. *Anesth Analg* 2004; 98: 497–502.
- 16) Horacek J, Brunovsky M, Novak T, Tislerova B, Palenicek T, Bubenikova-Valesova V, Spaniel F, Koprivova J, Mohr P, Balikova M, Hoschl C. Subanesthetic dose of ketamine decreases prefrontal theta cordance in healthy volunteers: implications for antidepressant effect. *Psychol Med.* 2010;40(9):1443-51.
- 17) Moher D, Schulz KF, Altman DG. CONSORT. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trial. *BMC Med Res Methodol* 2001;1:2.
- 18) Sator-Katzenschlager S, Deusch E, Maier P, Spacek A, Kress HG. The long-term antinociceptive effect of intrathecal S(+)-ketamine in a patient with established morphine tolerance. *Anesth Analg.* 2001;93(4):1032-4.
- 19) Hama A, Basler A, Sagen J. Enhancement of morphine antinociception with the peptide N-methyl-D-aspartate receptor antagonist [Ser1]-histogranin in the rat formalin test. *Brain Res.* 2006 Jun 20;1095(1):59-64. Epub 2006 May 18.
- 20) Unlugenc H, Ozalevli M, Gunes Y, Olguner S, Evrücke C, Ozcengiz D, Akman H.. A double-blind comparison of intrathecal S(+) ketamine and fentanyl combined with bupivacaine 0.5% for Caesarean delivery. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23(12):1018-24.

- 21) Murali Krishna T, Panda NB, Batra YK, Rajeev S. Combination of low doses of intrathecal ketamine and midazolam with bupivacaine improves postoperative analgesia in orthopaedic surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2008 Apr;25(4):299-306.
- 22) Kathirvel S, Sadhasivam S, Saxena A, Kanan TR, Ganjoo P. Effects of intrathecal ketamine added to bupivacaine for spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2000; 55: 899–910.
- 23) Quibell R, Prommer EE, Mihalyo M, Twycross R, Wilcock A. Ketamine*. *J Pain Symptom Manage.* 2011 Mar;41(3):640-9.
- 24) Akhtaruzzaman AK, Banik D, Akhtar MF, Roy J, Haque MF, Hye MA , Prolonged analgesia by adding midazolam and hyperbaric bupivacaine in subarachnoid block for lower uterine caesarian section. *Mymensingh Med J.* 2010 Oct;19(4):569-75
- 25) Shroff PP, Kaushal V, Kamdar BM , Comparative study of postoperative analgesia and sedation after upper abdominal surgery with thoracic epidural administration of bupivacaine with/without midazolam *J Indian Med Assoc.* 2009 Jan;107(1):26, 28-9